

B D

```
=> e ch458361/pn
E1      1     CH458359/PN
E2      1     CH458360/PN
E3      1 --> CH458361/PN
E4      1     CH458368/PN
E5      1     CH458376/PN
E6      1     CH458380/PN
E7      1     CH458387/PN
E8      1     CH458389/PN
E9      1     CH458390/PN
E10     1     CH458395/PN
E11     1     CH458586/PN
E12     1     CH458721/PN
```

```
=> s e3
L6      1 CH458361/PN
```

```
=> d
```

```
L6  ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2005 ACS on STN
AN 1969:20083 CAPLUS
DN 70:20083
TI Pyrazinoic acids
IN Litmanowitsch, Menasche; Felder, Ernst; Pitre, Davide
PA Eprova Ltd.
SO Patentschrift (Switz.), 3 pp.
CODEN: SWXXAS
DT Patent
LA German
PAN.CNT 1
```

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
-----	-----	-----	-----	-----
PI CH 458361		19680830	CH	19650115 <--

```
=> d abs
```

```
L6  ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2005 ACS on STN
GI  For diagram(s), see printed CA Issue.
AB Pyrazinoic acids (I) are prep'd. by treating .alpha..beta.-diaminopropionic acid hydrochloride (II) with an .alpha..beta.-diketone or .alpha..beta.-oxoaldehyde in alk. conditions and oxidizing the resulting dihydropyrazinoic acid in soln. Thus, 35 g. II was added to 2250 cc. MeOH contg. 40 g. NaOH, 52.5 g. benzil added with stirring, the mixt. refluxed 20 min., air blown through 40 min., and the soln. concd. in vacuo, treated with 300 cc. Et2O, and kept 12-16 hrs. at 0.degree. to ppt. 68.5 g. I (R = R1 = Ph) (Ia) Na salt; 14.1 g. Ia, m. 174-9.degree., was obtained. Similarly prep'd. were I (R, R1, and m.p. given): Me, Me, 180-1.degree.; Ph, H, 190.degree.; H, Ph, 205.degree.; H, Me, 197.degree..
```

```
=> end
```

```
ALL L# QUERIES AND ANSWER SETS ARE DELETED AT LOGOFF
```

```
LOGOFF? (Y)/N/HOLD:y
```

```
COST IN U.S. DOLLARS
```

SINCE FILE ENTRY	TOTAL SESSION
28.39	28.60

```
FULL ESTIMATED COST
```

SINCE FILE ENTRY	TOTAL SESSION
-0.73	-0.73

```
DISCOUNT AMOUNTS (FOR QUALIFYING ACCOUNTS)
```

```
CA SUBSCRIBER PRICE
```

```
STN INTERNATIONAL LOGOFF AT 16:26:53 ON 08 FEB 2005
```



Klassierung:

12 p, 6

Int. Cl.:

C 07 d

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Gesuchsnr.:

617/65

Anmeldungsdatum:

15. Januar 1965, 18 Uhr

Patent erteilt:

30. Juni 1968

Patentschrift veröffentlicht:

30. August 1968

N

HAUPTPATENT

CH

L Swiss UPO comply
code

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PYRAZINCARBONSÄUREN

Dr. Menasche Litmanowitsch, Schaffhausen (Schweiz), Dr. Ernst Felder und Prof. Dr. Davide Pitrà, Mailand (Italien),
sind als Erfinder genannt worden

1

Den Homologen der Pyrazincarbonsäure kommt in Wissenschaft und Technik eine stetig steigende Bedeutung zu.

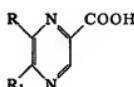
Die bisher bekanntgewordenen Verfahren für die Herstellung derartiger Verbindungen sind jedoch sehr umständlich und teuer. Es sind daher nur wenige einschlägige Verbindungen hergestellt worden. Sie werden gewöhnlich erhalten durch Oxydationsprozesse. So ist die 5-Methyl-pyrazincarbonsäure von Stoehr, J. Prakt. Chem. (2) 47, S. 480 (1893) erhalten worden durch Oxydation von 2,5-Dimethyl-pyrazin. Die 6-Methyl-pyrazincarbonsäure wurde von Leonard & Spoerri, Journal of the Amer. Chem. Soc. 68, S. 526 (1946), hergestellt durch Oxydation von 2-Methyl-chinoxalin.

Bei diesen Oxydationsprozessen verwendet man gewöhnlich Kaliumpermanganat als Oxydationsmittel. Für die Herstellung von 1 kg einer homologen Pyrazincarbonsäure werden gewöhnlich 10 kg Kaliumpermanganat und mehr benötigt.

Ein weiterer Nachteil der bekannten Verfahren besteht darin, dass sich bei der Oxydation von Polyalkyl-pyrazinen mit Kaliumpermanganat ausser den gewünschten Alkyl-pyrazincarbonsäuren verständlicherweise stets auch Pyrazinpolycarbonsäuren bilden. Überdies greift der Oxydationsprozess auch immer das Pyrazinringskelett an und zerstört so einen nicht geringen Anteil des Produktes. Beides führt zu unzulänglichen Produkten und zu geringen Ausbeuten.

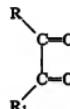
Das bereits vorhandene Interesse wird sich noch stark erhöhen, sobald ein gutes Herstellverfahren zur Verfügung steht.

Es wurde nun gefunden, dass sich Pyrazincarbonsäuren der Formel



2

worin R und R₁ an Stelle von Wasserstoff, einem Alkyl-, Aryl- oder Aryl-rest stehen, jedoch nur einer der beiden Reste R oder R₁ Wasserstoff bedeuten kann, einfach herstellen lassen, indem man α,β-Diamino-propionsäure mit einem α,β-Diketon oder α,β-Ketoaldehyd der Formel



in einem Lösungsmittel unter alkalischen Bedingungen kondensiert und die dabei erhaltene Dihydro-pyrazincarbonsäure in diesem Lösungsmittel oxydiert.

Als Oxydationsmittel genügt bereits Luft.

Die Kondensation und anschliessende Oxydation muss in einem Lösungsmittel ausgeführt werden, wobei als bevorzugtes Lösungsmittel ein Alkohol oder ein Alkohol-Derivat verwendet wird. Besonders bewährt haben sich Methanol oder Alkoxyäthanole, wie z. B. Methoxyäthanol.

Das Gelingen dieses Verfahrens ist für den Fachmann überraschend. Die Kondensation von Athylen-diamin mit Glyoxal oder niedrigen α,β-Diketonen oder α,β-Ketoaldehyden ist bisher nicht gelungen. Es war demnach nicht anzunehmen, dass die analoge Kondensation von α,β-Diaminopropionsäure mit den erwähnten Diketonen bzw. Ketoaldehyden gelingt.

Durch das erfundengemäss Verfahren werden die eingangs erwähnten Nachteile der vorbekannten Verfahren umgangen und es ist möglich mit guten Ausbeuten Alkyl-pyrazin-carbonsäuren zu erhalten, welche frei sind von Pyrazin-poly-carbonsäuren.

BEST AVAILABLE COPY

458.361

3

4

Beispiel 1

5,6-Diphenyl-pyrazin-2-carbonsäure.

35 g α,β -Diaminopropionsäure-hydrochlorid werden in 2250 ccm Methanol, worin bereits 40 g Natriumhydroxyd aufgelöst sind, eingebracht.

In die erhaltene Lösung fügt man unter Röhren 52,5 g Benzil. Die Reaktionsmischung wird während 20 Minuten am Rückflusskühler gekocht. Anschliessend wird während 40 Minuten Luft durch die Reaktionsmischung gesaugt oder geblasen, wodurch sich die Reaktionslösung aufheilt. Diese wird im Vakuum auf 1 Volumen von ca. 350 ccm eingengt, mit 300 ccm Diäthyläther versetzt und während 12 bis 16 Stunden bei 0° C stehen gelassen. Das dabei ausgeschiedene Natrium-Salz von 5,6-Diphenylpyrazin-2-carbonsäure wird abgenutscht und getrocknet.

Ausbeute: 68,5 g.

Das so erhaltene rohe Salz wird in Wasser aufge löst, die Lösung durch Zusatz von Salzsäure auf pH 6-6,5 eingestellt, mit Aktivkohle entfärbt, bie rung durch Zusatz weiterer Salzsäure auf pH 2 eingestellt.

Die freie 5,6-Diphenyl-pyrazin-2-carbonsäure beginnt nun auszukristallieren. Sie wird durch Extraktion mit Äther vollständig abgetrennt. Nach dem Verdampfen der Ätherlösung und Umkristallisieren des Rückstandes aus ca. 30 %igem Äthanol werden insgesamt 45,3 g 5,6-Diphenyl-pyrazin-2-carbonsäure vom Schmelzpunkt 174-179° C erhalten.

Beispiel 2

5,6-Dimethyl-pyrazin-2-carbonsäure.

28 g α,β -Diaminopropionsäure-hydrochlorid werden in einer Lösung von 32 g Natriumhydroxyd in 1800 ccm Methanol eingebracht. In die erhaltene Lösung werden unter Röhren bei 20° C 17,6 ccm Dimetyl eingetropft. Anschliessend wird noch während 3 Stunden Luft durch die Reaktionslösung gesogen oder geblasen. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und die wässrige Lösung durch Zusatz von Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Allmählich scheidet sich die gebildete 5,6-Dimethyl-pyrazin-2-carbonsäure aus. Die Kristallisation wird durch Impfen, Kratzen mit einem Glasstab und längeres Stehenlassen befördert.

Das so erhaltene Produkt wird zur Reinigung aus wenig Wasser umkristallisiert. Man erhält so 14,1 g 5,6-Dimethyl-pyrazin-2-carbonsäure vom Schmelzpunkt 180-181° C.

Beispiel 3

5- und 6-Phenyl-pyrazin-2-carbonsäure.

16 g Natrium-hydroxyd werden in 1000 ccm Methanol aufgelöst. Bei Raumtemperatur werden diese Lösung unter Röhren 14 g α,β -Diamino-propionsäure-hydrochlorid und nach deren Auflösung 17 g Phenyl-glyoxal-dihydrat zugefügt.

Die Reaktionslösung wird während 2 Stunden bei Raumtemperatur geruhrt. Anschliessend wird noch während 4 Stunden trockene Luft durch die Lösung geblasen. Schliesslich wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit 100-200 ccm Wasser behandelt. Die erhaltene Suspension wird filtriert und das Filtrat mit Salzsäure angeseuert. Das dabei aus der Lösung sich ausscheidende Produkt wird abgenutscht und wiederholt aus 95 %igem Äthanol umkristallisiert. Man erhält so 4,1 g einer Phenyl-pyrazin-2-carbonsäure, welche bei 205° C schmilzt.

Der nach dem Eindampfen und Aufnehmen in Wasser erhaltene schwerer lösliche suspendierte Anteil wird durch Zusatz von viel Wasser (800 ccm) in Lösung gebracht. Durch Ansäuern mit Salzsäure wird eine Fällung erzeugt. Diese wird abfiltriert, getrocknet und ebenfalls wiederholt aus 95 %igem Äthanol umkristallisiert. Man erhält so 3,9 g einer reinen Phenyl-pyrazin-2-carbonsäure vom Schmelzpunkt 190° C.

Auf Grund der positiven Farbreaktion mit Nitroprussid-Natrium, welche gewöhnlich nur von 2,6 substituierten Pyrazin-Derivaten erhalten wird, ist die bei 205° C schmelzende Verbindung als 6-Phenyl-pyrazin-2-carbonsäure anzusprechen.

Bei bei 190° C schmelzende isomere Form ist auf Grund der fehlenden Farbreaktion als 5-Phenyl-pyrazin-2-carbonsäure anzusprechen.

Beispiel 4

6-Methyl-pyrazin-2-carbonsäure.

16 g Natrium-hydroxyd werden in 1000 ccm Methanol aufgelöst. Die Lösung wird mit 14 g α,β -Diamino-propionsäure-hydrochlorid versetzt. Nach Auflösung der letzteren werden 12,8 g 33 %iges Methylglyoxal zugefügt. Die so erhaltene rete Lösung wird während 1 $\frac{1}{2}$ Stunden bei Raumtemperatur geruhrt. Anschliessend wird während 3 Stunden Luft durch die Lösung perlen gelassen. Nach Stehenlassen über Nacht wird die Lösung zur Trockene verdampft. Der Eindampfrückstand wird in wenig Wasser aufgelöst, klarfiltriert und danach mit Salzsäure auf pH 1,5 angeseuert. Es entsteht eine geringe Ausfällung. Die Kristallisation des Produktes wird durch Stehenlassen über Nacht bei 0° C vervollständigt. Danach wird genutscht und getrocknet. Nach Umkristallisation aus wenig Wasser erhält man 3,9 g einer bei 197° C schmelzenden Methyl-pyrazin-2-carbonsäure.

Mikroanalyse

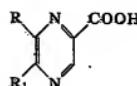
berechnet für $C_6H_5N_2O_2$ (138,13)

berechnet: C: 52,17%; H: 4,38%; N: 20,28%; gefunden: C: 51,68%; H: 5,51%; N: 20,03%.

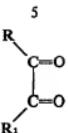
Dieses Produkt wird auf Grund seiner positiven Farreaktion mit Nitroprussid-Natrium als 6-Methyl-pyrazin-2-carbonsäure angesprochen.

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von Pyrazincarbonsäuren der Formel



worin R und R₁ an Stelle von Wasserstoff, einem Alkyl-, Aralkyl- oder Aryl-rest stehen, jedoch nur einer der beiden Reste R oder R₁, Wasserstoff bedeuten kann, dadurch gekennzeichnet, dass man α,β -Diamino-propionsäure mit einem α,β -Diketon oder α,β -Ketoaldehyd der Formel



in einem Lösungsmittel unter alkalischen Bedingungen kondensiert und die dabei erhaltene Dihydro-pyrazincarbonsäure in diesem Lösungsmittel oxydiert.

6

458 361

UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Oxydation der bei den Kondensation erhaltenen Dihydro-pyrazincarbonsäure Luft verwendet.
2. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel einen Alkohol verwendet.
3. Verfahren nach Unteranspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel Methanol oder ein Alkoxyäthanol verwendet.

EPROVA Aktiengesellschaft